

Sep. 2008



東北大学 Global COE

# Network Medicine 創生拠点

—シグナル伝達病への進化型挑戦—



# 東北大学グローバルCOEプログラム Network Medicine 創生拠点

本グローバル COE 拠点では、シグナルネットワークを基盤として革新的診断・治療・予防戦略の開発を目指す新しい医学の体系 "Network Medicine" を提唱し、その確立へ向けた疾患横断型・異分野融合型の教育・研究を推進します。東北大学大学院医学系研究科を中心に加齢医学研究所、薬学研究科、生命科学研究所、国立シンガポール大学、癌研究会附属研究所などが連携し、代謝疾患、がん、免疫疾患に焦点をあてた教育研究を一体的に進めます。そして、医学革新を進めるとともに、既存の枠組みを超えた科学に挑戦できる研究者を育成します。



**岡 芳知**  
(医学系研究科・教授)

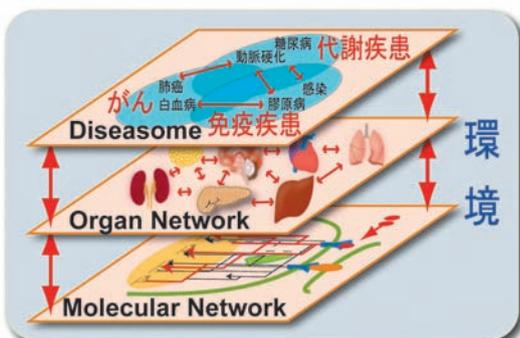
## 拠点リーダー挨拶

Network Medicine とは、個体の疾患の理解のために、細胞内分子・遺伝子間、細胞間、臓器間のシグナルネットワーク、これらの階層間でのネットワーク、さらには環境因子との相互ネットワークを時間・空間的に統合し、個体全体をネットワークシステムとして捉える新しい学問体系のことです。

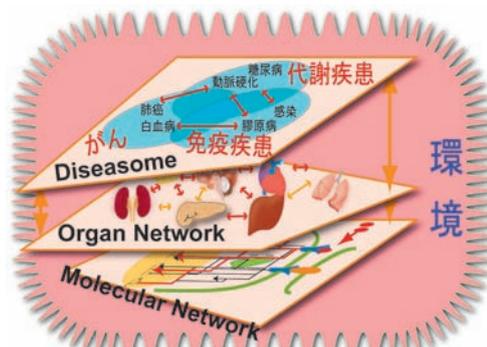
医学は、臓器、細胞、分子と解析を進めることで大きな進歩を遂げてきました。我々も、先の21世紀 COE プログラム「シグナル伝達病の治療創生拠点」で、個々の分子を中心に据えた解析を進め、大きな成果をあげましたが、今、ヒト疾患を治療するという医学の原点を再確認するなかで、個体の中での疾患の全体像の理解に向けて進化する必要があると考えました。細分化のなかで、ともすれば見失いがちになった「つながり」に、もっと注目するのです。

このために、複数の教授・教員・若手研究者・大学院生からなる教育研究チームを作り（このユニットを Interdisciplinary Force と名づけました）、疾患横断・異分野融合型教育研究を推進します。特に、代謝疾患（生活習慣病）、がん、免疫疾患という社会的要請の大きい疾患群に焦点を当て、その病態の理解と斬新な治療法の開発を目指します。すなわち、大学院生を含む若手研究者と教員は、多層的なシグナルネットワークの視点を共有しつつ、従来の徒弟制と蛸壺主義を脱する教育体制の下に、学術領域の境界を超えて教育研究を進めるのです。

大学院生には研究に専念できる生活環境を整備し、教員と機器運営技術員が常駐するコアファシリティー（教育研究プラットフォーム）で教育研究を支援します。そして、多角的視点を持ち、広い視野と複数の高い専門性、そして既存の枠組みを超えて未踏の分野を切り開く挑戦心溢れる若手研究者を育成します。



ネットワークシステムとしての個体



システム異常としての疾患

Network Medicine は、分子・細胞・臓器の各階層でのシグナルネットワーク、階層間ネットワーク、環境との相互作用などで構成されるシステムとして個体を理解し、疾患をそのシステム異常として捉え、ネットワークを標的とする治療法へと展開します。

# 拠点活動の3本の柱

1

## 大学院教育

Network Medicine 体系の確立のために、従来の「蛸壺的な」研究科体制を脱却して、領域間交流と異分野間交流を積極的に推し進めます。そのために、大学院生に対しては、複数教員指導制を実質化するとともに、専攻・研究科・連携拠点を横断する Network Medicine 拠点大学院共通プログラムを設置します。

2

## 疾患横断・異分野 融合型研究支援

学際教育研究チーム(Interdisciplinary Force, IF)と教育研究プラットフォーム (PF) からなる、新教育研究体制「Network Medicine Matrix (NMMaT)」を構築します。各 IF は複数の事業推進者と若手研究者から構成され、融合型研究を推進します。PF は、若手研究者の横断的・多角的な研究を支えるコアファシリティ機能、及び、大学院生の実習など教育機能を有します。

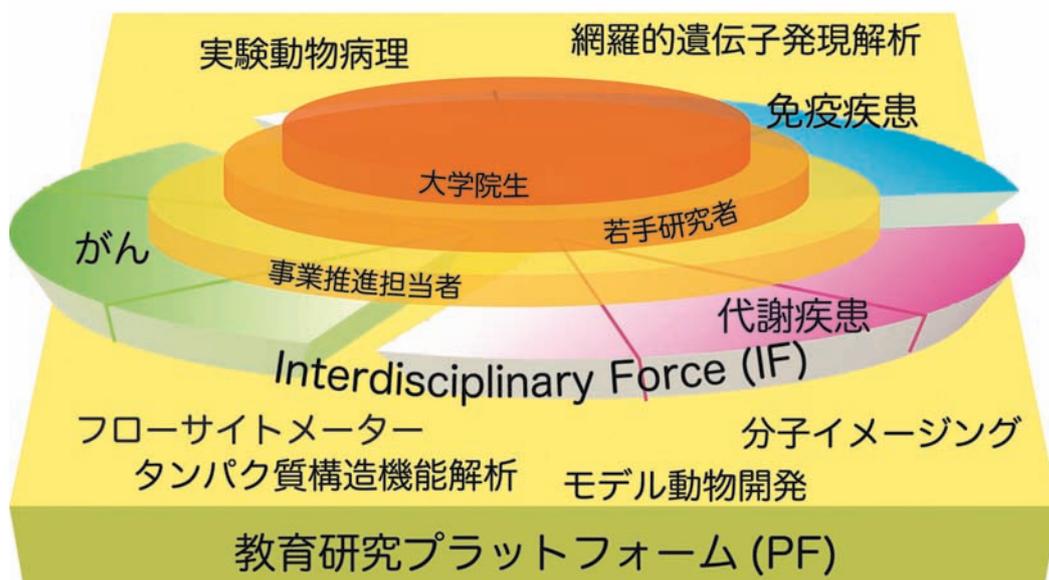
3

## 国際連携

癌研究会癌研究所(野田哲生所長)およびシンガポール大学腫瘍医学研究所(伊藤嘉明所長)との連携に加え、さらに、事業期間内に、カリフォルニア研究所、マサチューセッツ医科大学、ミシガン大学医学部とも連携を進めます。モデル動物開発やゲノム・エピゲノム・トランスクリプトーム・プロテオーム解析などを協力して進めるとともに、大学院生を短期留学に派遣し(支倉常長フェロー)、学位論文研究を多角的に進めてもらいます。

### Network Medicine Matrix (NMMaT)

— IF と PF が中心となって教育研究を支える —



# Network Medicine 拠点大学院共通プログラム

本拠点の教育研究活動に参加する大学院生「Network Medicine Graduate Fellow」は、様々な支援のもとに博士論文研究に取り組みます。

## NM教育カリキュラム

平成21年度より、医学研究科、薬学研究科ならびに生命科学研究科の博士課程にNMコース科目が新たに設置されます。本科目は疾患横断型・異分野融合型研究への興味を促し、多角的視点を育成することが狙いです。そこでは、代謝疾患、がん、免疫疾患などの社会的要請の大きい疾患群に関して、Network Medicine コースワーク、IF を場とした Network Medicine 実習を受け、さらには、国際交流セミナーで最先端の Network Medicine 情報を学び、また支倉常長フェローとして海外拠点での研究を支援します。

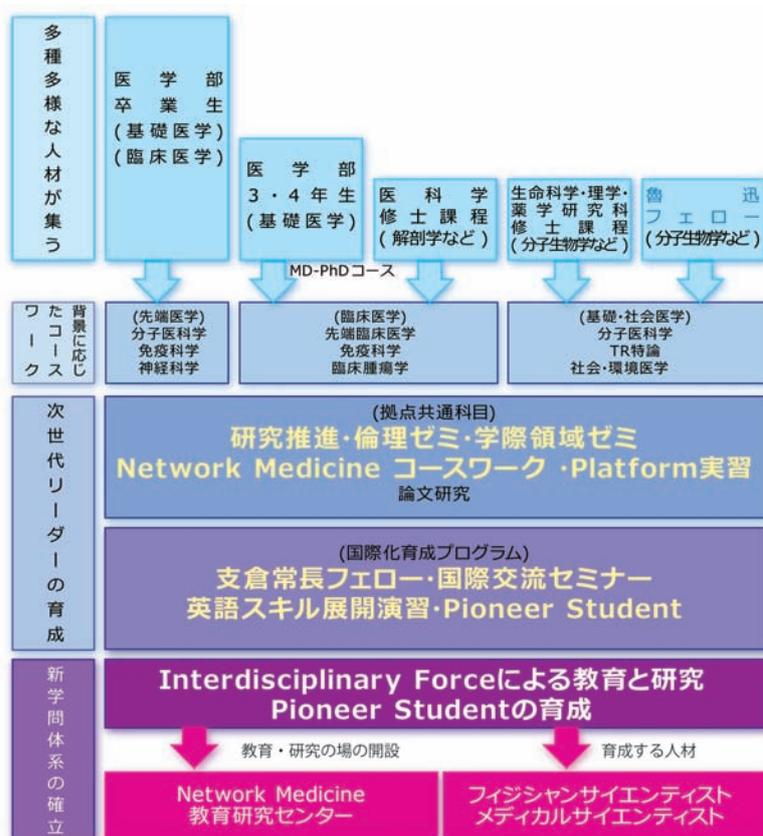
## NM教育支援

NM Graduate Fellow ひとりに対して、医学系、薬学、生命科学の3研究科からの複数の教員により、既存の枠組みを超えた研究指導体制を執ります。また、学生全体に広く目を配るアドバイザー教員を配置し、きめ細やかな教育を進めます。キャリア・パス支援室では、本学国際高等研究教育院や融合領域研究所への進学・就職の指導や相談、女性研究者の支援活動を行います。

また、特に優秀な Graduate Fellow は、パイオニア・スチューデントやリサーチ・アシスタント雇用による経済支援を受けることができます。また、海外からの大学院生は魯迅フェローとして支援を受けることができます。

## NM教育評価

NM Graduate Fellow は、2、3年時に研究発表会(NM リトリート)で中間評価を受けます。また、セミナー発表等様々な機会も豊富に提供されます。このような機会を最大限に活用することにより、質の高い学位論文研究を進めることが可能となります。



# 拠点実施体制

医学研究のパラダイムを Network Medicine へと変換させるために、疾患横断・異分野融合型研究の推進し、それを担う複眼的視点・多角的手法を持ち新しい分野を切り開く能力を有する若手研究者を育成します。その目的を達成するために拠点リーダーのもとに以下の委員会および実務管理組織を置き、既存の学部を越えた教育研究活動を展開します。

## G-COEプログラム統括委員会

拠点の教育研究活動推進組織（下記）と実務管理組織を統括し、プログラムの方針を決定します。

## 教育・人材育成委員会

大学院教育、特に Network Medicine 拠点大学院カリキュラムの充実とゼミ・セミナーを統括し、それらに基づく多層的な教育を実施します。特に博士課程の後半には研究提案を課し、挑戦的なプロジェクト提案を行った大学院生には自立した研究プロジェクトの遂行を系統的に支援します。また、複数教員指導制度やアドバイザー制度によって、教育体制そのものを多角的に構築します。博士研究員や若手教員には、Network Medicine ファカルティディベロップメントを行い、研究者としての独立をサポートします。

## NMMaT構築推進委員会

疾患横断・異分野融合型共同研究である学際教育研究チーム（Interdisciplinary Force, IF）に対して、NMMaT 構築推進委員会で審査のうえで、十分な研究費支援を行います。特殊な研究技術等については教育研究を支援する教育研究プラットフォーム（PF）を設置し、教員による管理指導のもと機器運営技術員が常駐し、技術指導と研究支援を行う体制を整えます。

## 国際ネットワーク連携委員会

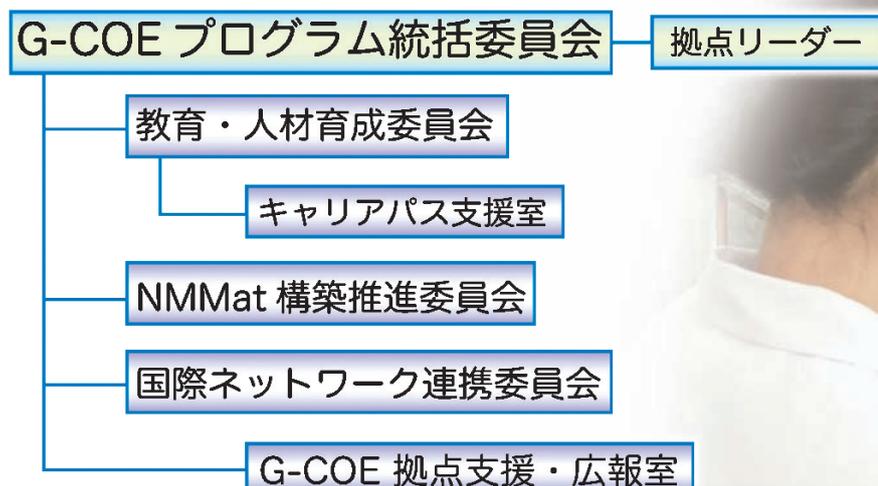
海外教育研究連携支援、海外拠点との共同研究や人材の交流、国際シンポジウム、国際化育成インターンシップ、などを開催します。

## キャリアパス支援室

大学院生および博士研究員のキャリアパスについての指導の他、修学上の問題を抽出し、改善を行います。

## G-COE拠点支援・広報室

成果の発信と人材獲得の窓口となります。



# Interdisciplinary Forceの紹介

Interdisciplinary Force (IF) は、複数の事業推進者と若手研究者からなり、分子から個体に至る各階層における研究技術開発や疾患ネットワーク解明に関する融合型研究に取り組みます。

## 1 糖尿病とストレス応答ネットワーク

IFリーダー 岡

糖尿病はインスリン分泌障害とインスリン作用障害(抵抗性)によって発症し進行します。これには、膵β細胞やインスリン標的臓器・細胞におけるストレス応答が深く関与していることが次第に明らかになりつつあります。また、肥満も脂肪組織におけるストレス応答を引き起こしインスリン抵抗性に関与します。さらに、個体は末梢臓器の代謝情報を神経系も含めたネットワークにより脳を中心としてやりとりしていることも我々は明らかにしてきました。本IFでは、ストレス応答に重要なATF6のKOマウスや、五十嵐、山本らが作出したストレス応答が改変されたマウス(Bach1 KOマウスやKeap1-Nrf2システム改変マウスなど)を用い、また宮田が持つこれらをターゲットとした薬剤投与を行い、個体としての病態の統合的解析を創生応用医学研究センターの片桐教授とともに進めます。そして、2型糖尿病の発症・進行におけるストレス応答の意義とその機構を明らかにし、新規の治療ターゲットを見出します。臓器特異的 knock-out や inducible な遺伝子改変マウスの作出も視野に入れて教育研究を進めます。

## 2 タンパク質ネットワークによる遺伝情報制御と疾患発症機構の解明

IFリーダー 五十嵐

エピジェネティックな遺伝情報制御は、従来、タンパク質やDNAの安定な化学修飾により担われるとされてきました。しかし、これら修飾も他の多くの化学修飾と同様に可逆的調節を受けることが明らかになり、エピジェネティック制御の研究は、ネットワークレベルへとその焦点が移りつつあります。そこで本IFでは、特に細胞分化、免疫、酸化ストレスなどにおけるゲノムシステム応答に焦点をあて、転写因子やクロマチン修飾酵素等に注目し、その形成する核内タンパク質ネットワークを解明することを目的とします。このために、微量タンパク質精製法や高感度質量分析法といったプロテオミクス技術の開発にも取り組むとともに、分子可視化や単一細胞測定などを組み合わせて研究を推進します。このような多角的アプローチにより核内タンパク質ネットワークとそのダイナミクスを解明し、エピジェネティック制御の本質に迫り、さらには、得られた成果を病態解明へと展開します。

## 3 活性酸素・血管内皮を介する臓器間ネットワーク

IFリーダー 下川

血管内皮は内皮由来弛緩因子(EDRFs)と総称される弛緩因子を産生・遊離し、生体の恒常性の維持に極めて重要な役割を果たしています。EDRFsには、主としてPGI<sub>2</sub>, nitric oxide(NO), endothelium-derived hyperpolarizing factor(EDHF)の3種類があります。我々は、EDHFの本体の一つが、内皮から生理的濃度で産生・遊離されるH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>であることを世界に先駆けて同定しました。最近、3種類のNO合成酵素全てを欠損するマウスを作製したところ、オスでは、内臓肥満・高血圧・高脂血症・耐糖能異常などの典型的なメタボリックシンドロームの表現型を示し、心筋梗塞を高率に自然発症して死亡することやrenin-angiotensin系の活性化が生じていること、また、メスではそれらの程度が低いことを明らかにしました。さらに興味深いことに、このマウスでは、NOによる弛緩反応だけではなくH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>による弛緩反応も消失しています。したがって、内皮由来のNOやH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>が、生理的濃度では生体の恒常性や臓器間ネットワークの維持に重要な役割を果たし、その破綻がメタボリックシンドロームの発症に深く関与していると考えられます。本IFでは、このような背景を基に、活性酸素や血管内皮を介する臓器間ネットワークを疾患横断・異分野融合的に解明する教育研究を行います。

## 4 受容体シグナルネットワークによる免疫制御と免疫疾患研究の異分野融合

IFリーダー 高井

高井らは免疫系を正と負の両方向に制御するイムノグロブリン様受容体群のなかでも、とりわけ抗体受容体であるFcR、およびMHCクラスI受容体であるペア型Ig様受容体PIRが個体の免疫恒常性の維持に大きく貢献していることを発見し、さらにこれら受容体シグナルが破綻するとアレルギー・自己免疫疾患に対する感受性やがん免疫が大きく影響を受けることを解明してきました。本GCOEでは、これら受容体シグナルネットワークの基盤的研究、および受容体シグナルの機能変調に起因するアレルギー・自己免疫疾患の発症原因を解明し、治療戦略の開発につなげます。さらに本GCOEの基軸となる疾患横断・異分野融合型教育研究を推進するために、小胞体ストレス等に起因する糖尿病等の代謝疾患とのリンク、および小胞体ストレスとがん免疫機構の賦活化とのリンクを描出し、これらのリンクの制御を基盤とする革新的な診断・治療・予防戦略の開発を行います。具体的には小胞体ストレス等の細胞内シグナルネットワークの変調と転写因子、自己抗体産生の連関の解明、小胞体ストレス等の細胞内シグナル変調とMHCクラスI発現変化、膵島β細胞破壊機構への免疫システムの介入機構、さらにMHCクラスI発現変化とがん免疫賦活の連関の解明を進め、先端的異分野融合型研究を担う若手の成長を図ります。

## 5 Targeted absolute proteomicsに基づく 薬剤感受性関連蛋白質ネットワークの解明

IFリーダー 寺崎

近年、私達の研究室において in silico ペプチド設計法と multiplexed MRM-LC/MS/MS 法を開発しました。この方法は、従来、不可能であった細胞膜蛋白質を含む全ての蛋白質の高感度多検体同時定量を可能にするものです。本 IF では、世界初のこの absolute proteomics の手法を用いて、膵臓癌、白血病、リンパ腫などの薬剤耐性の原因を解明することを目的とします。薬剤感受性の異なる細胞間で、細胞膜輸送担体、酵素、受容体、チャネルなどの機能性蛋白質の絶対発現量の定量値に基づいたネットワークを解析し、薬剤耐性の原因蛋白質を同定します。その結果を用いて薬剤耐性の臨床診断法の開発を試みます。さらに、標的細胞における薬物輸送担体蛋白質の絶対発現量を解析し、効率的薬物デリバリーと薬剤耐性機構を回避した効果的な薬物治療法の開発を目指します。

## 6 タンパク質の翻訳後修飾制御機構と その破綻による疾患発症メカニズムの解明

IFリーダー 中山

タンパク質が機能を発揮する上で翻訳後修飾が重要な役割を果たしていることは論を待ちません。しかしながらリン酸化のようなシンプルな修飾でさえ、一対一の酵素・基質関係を明らかにしたからといって、それが in vivo でどのように機能するかを理解することはできていません。そこで、本 IF ではリン酸化・ユビキチン化などを例として二つの方向から、翻訳後修飾の意義についてアプローチします。すなわち、分子機構を明らかにする（すなわち酵素・基質関係を明らかにする）ことから開始し、それが in vivo でどのような役割を果たすのか、細胞生物学・遺伝学的手法を用いて解明します。一方で、特定の疾患に注目し、翻訳後修飾の異常を修飾酵素に個別に注目、または網羅的に解析することで、疾患発症と翻訳後修飾の相関関係を調べることから、因果関係であることの検証へと発展させます。リン酸化・ユビキチン化から開始し、アセチル化・SUMO 化や糖鎖修飾にまで研究範囲を拡張していきたいと考えています。

## 7 生体の恒常性を維持する幹細胞ネットワーク

IFリーダー 西田

各臓器には組織幹細胞 (tissue stem cell) が存在するが、これらの細胞は通常 quiescent の状態にある。しかし生体が何らかの創傷やストレスを受けるとそれに応答して、細胞分裂を開始し、自己複製と分化によって組織再構築がなされる。さらに、血液中に存在する幹細胞が組織修復に貢献するなど、種々の幹細胞が協調して生体の恒常性維持や組織修復に関わっている。本プロジェクトにおいては、生体からのシグナルあるいは他の臓器からのシグナルが「組織幹細胞の維持・増殖・分化」をどのように制御するかを解析し、「組織幹細胞同士のネットワーク」が生体機能をいかに維持しているかなど、これまでの幹細胞生物学の領域には無い新しい視点から研究を展開する。さらに、このような基礎研究から得た知見を応用して、血液、免疫および眼疾患の難病治療の開発研究を展開する。

## 8 Network medicineによるがん分子標的探索IF

IFリーダー 野田

「シグナル伝達系の異常な活性化」で、ヒト個体内に生じるがん細胞は、間質細胞とのシグナル交換や、骨髄由来細胞を介した転移臓器とのクロストークを行うことで、自らの増殖・生存を支えるシグナル・ネットワークを生体内で形成し、浸潤・転移という非可逆的なプロセスを進行して行きます。このネットワークの本態を解明し、その鍵となる分子を同定することで、新たな分子標的薬の開発につなげることが、本 IF の目的です。そのため、本 IF では、動物モデルを用いたがん発生・進展の分子機構解析が基軸的研究手法となります。研究推進のプロセスは、(1) 先進的がんモデル動物の開発、(2) ゲノム包括的解析によるヒトがんモデルとしての妥当性の検証、(3) 生物情報科学による標的シグナルの同定、という3つのステップからなり、各ステップには、「変異マウス作製」、「ゲノム・エピゲノム解析」、「生物情報科学解析」の先進的な研究基盤を PF と協力して整備し、G-COE において「がんの Network Medicine」に関する研究推進を行う全ての研究者が、これらの研究基盤を用いて研究推進を行うことを支援します。

## 9 超免疫不全NOGマウスを用いた がん幹細胞の増殖・維持機構の解明

IFリーダー 張替・菅村

多くのがんにおいてクローンを維持する少数のがん幹細胞の残存が再発の原因になっていると考えられている。従って、がん根治にはこのがん幹細胞をターゲットとした特異的治療法の開発が必須であるが、その研究の基盤となる in vivo でのがん幹細胞の維持システムは確立されていなかった。東北大学と実中研とで共同開発した NOG マウスは異種拒絶反応を全く惹起できないために、ヒト由来のほとんどの組織、細胞が生着する。そこで、本計画ではこの NOG マウスの性質を利用して、白血病や各種固形がんのがん幹細胞の in vivo における増殖・維持機構を解明する。本研究は、各種がん組織から得られたがん幹細胞の特性を超免疫不全 NOG マウスを用いて解析する、いわば基礎免疫学と臨床医学の融合研究である。この融合研究の中心となるがん幹細胞研究に加え、本計画では種々のヒト組織を構築したヒト化 NOG マウスを樹立し、肝炎、神経・筋変性疾患、自己免疫疾患の発症メカニズムの解明にも取り組む予定である。

## 10 異分野融合型学際研究に基づく病態の解明と 新たな治療薬の創生

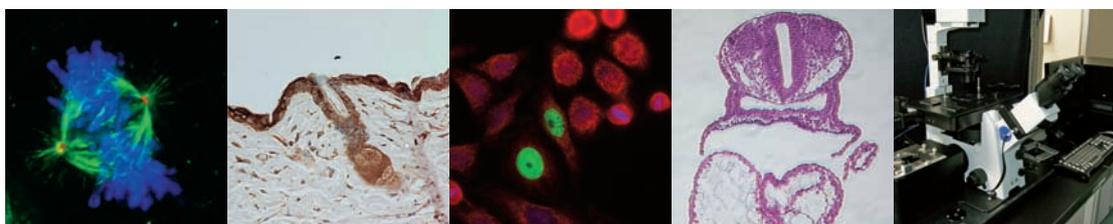
IFリーダー 宮田

本 G-COE プログラムで展開される先駆的な医学部研究陣の成果を、社会的に重要な疾患群の病態解明や治療（特に創薬）に還元するための広い学際領域研究を開拓する目的で、異分野（構造生物学・薬学・化学・コンピューター工学）の先端研究陣との融合研究を加速させる。当面、標的分子として PAI-1（抗血栓、代謝、再生）、PHD 阻害薬（虚血）、Glyoxalase1（遺伝性結合失調症）、Keap1（酸化ストレス）、メチルグリオキサール（MGO: 高血圧、糖尿病、慢性腎臓病）を、異分野先端技術としてタンパク立体構造に基づく制御化合物探索（コンピューター工学）、類縁新規化合物の有機合成（化学）、NMR と X 線結晶構造解析による候補化合物-タンパク質複合体の立体構造解析（構造生物学）、ヒト iPS 細胞（人工多能性幹細胞）を用いた化合物スクリーニング（再生医学）、siRNA を利用した化合物の毒性・薬物動態の解析（薬学）、MGO 定量に基づく化学分析（農学）と病態解析（栄養学）などを考慮する。国内初のマイクロドーズ臨床試験による基礎から臨床への橋渡し、なども検討する。

## 11 Nrf2-Keap1系による発癌制御の分子ネットワーク

IFリーダー 山本

転写因子 Nrf2 は、環境中の異物・毒物や酸化ストレスにตอบสนองして、一群の生体防御系酵素の誘導発現を行い、生体を環境ストレスから守っている。また、Keap1 はこれらの環境ストレスに対する生体センサーとして働く。生体が発癌性毒物に暴露されると、Keap1 がそれを感知し、Nrf2 活性化を誘導して、第2相解毒酵素群や抗酸化酵素群の発現を誘導する。その結果、発癌物質は解毒され、生体は発癌の危機から逃れる。一方、癌細胞は往々にして Nrf2-Keap1 系に体細胞性突然変異を蓄積し、強い Nrf2 活性を獲得して、自らの増殖に活用している。本 IF では、このような Nrf2-Keap1 系機能の分子メカニズムの解明に挑むとともに、癌や生活習慣病を始めとする病態との関連性のネットワークメディシンレベルでの解明を試みる。特に、生体の環境ストレス応答に共通する「環境応答転写因子群」の「脱抑制制御」の視点から解析を進めて、環境応答が即効性を獲得する分子機構の理解を進めるとともに、実際のヒト癌において、Nrf2 が癌遺伝子として、また、Keap1 が制癌遺伝子として働く様子を明らかにしたい。



# 担 当 者 紹 介

## 医学系研究科



拠点リーダー

### 岡 芳知 分子代謝病態学分野(糖尿病代謝科) 教授

医学博士(東京大学1981年)、1981年マサチューセッツ大博士研究員、1984年東京大学付属病院助手、1994年同講師、1994年山口大内科学第三講座教授、2001年より現職。

生活習慣病、とくに糖尿病、肥満症、脂質異常症、動脈硬化症について、その発症機構と病態の解明、新規治療法の開発を目指している。研究領域としては、膵β細胞とインスリン分泌機構、肥満とインスリン作用機構、Genetics(遺伝子解析)を主な3つの柱として研究を進めている。膵β細胞とインスリン分泌機構では、糖尿病をきたすウオルフラム症候群のモデルとなるWFS1ノックアウトマウスを作成し、膵β細胞の維持・生存に深く関わる小胞体ストレス応答機構の解析を進め、転写因子ATF4による翻訳開始因子(eIF4E)結合蛋白1(4E-BP1)の誘導が小胞体ストレス下の膵β細胞の生存にきわめて重要なことを見出した。肥満とインスリン作用機構の研究からは、脳を含めた臓器間には代謝情報をやりとりするネットワークがあり、これには、液性因子だけでなく自律神経系が関わり、脳を管制塔として相互に連携しあいながら、個体としての協調的な代謝調節を行っていることを明らかにした。さらに、この臓器間ネットワークをたくみに利用すると、膵β細胞を増やし糖尿病の治療につながるという世界初の発見をし、その詳細な機構の解明を進めている。

**E-mail :** oka-y@mail.tains.tohoku.ac.jp **URL :** [http://www.hosp.tohoku.ac.jp/gakujyutu/g05\\_tounyou.html](http://www.hosp.tohoku.ac.jp/gakujyutu/g05_tounyou.html)



### 山本 雅之 医化学分野教授(サブリーダー)

医学博士(東北大学1983年)、1983年ノースウエスタン大学博士研究員、1991年東北大学講師、1995年筑波大学教授、2007年より現職。

「転写因子による生命現象のネットワーク制御機構」を、分子生物学とマウス遺伝学手法を用いて追求している。特に、GATA因子群を発見し、細胞の運命決定に働く転写因子の分子発生物学的解析を積み重ねてきた。最近では、「GATA1関連白血病」[GATAスイッチング]という新しい概念を提唱して、GATA1とGATA2による赤血球分化のネットワーク制御機構とその破綻による白血病発症、さらに、GATA2による造血前駆細胞維持機構の研究に取り組んでいる。また、Nrf2-Keap1制御系が酸化ストレス応答や解毒酵素誘導を制御することを発見し、生体の「環境応答」の分子基盤解明に取り組んでいる。特に、転写因子Nrf2が一群のストレス応答酵素や解毒酵素の遺伝子発現を統一的に制御すること、一方、Keap1はNrf2を迅速に分解することでNrf2活性を恒常的に抑制しており、Nrf2の活性化はその抑制からの「脱抑制」としてもたらされることを発見した。また、Keap1が酸化ストレスや親電子性毒物のセンサーとして機能することを明らかにして、細胞のストレス応答の分子基盤解明の最先端を開拓している。

**E-mail :** masi@mail.tains.tohoku.ac.jp **URL :** <http://dmbc.med.tohoku.ac.jp/official/index.html>



### 貫和 敏博 呼吸器病態学分野(呼吸器内科) 教授(サブリーダー)

医学博士(東京大学、1983年)、1983年米国NIH、NHLBI 客員研究員、1988年順天堂大学助教授、1993年東北大学加齢医学研究所教授、2007年より現職。

呼吸器疾患は画像情報が臨床診断・治療の中心であり、病態理解へのシグナル情報や臓器間ネットワークの研究は他領域に比べ遅れている。しかし21世紀に入り実臨床で使用される分子標的阻害薬は、肺腺癌への薬効に対しreverse oncologyとも言うべき研究展開である。すなわち腫瘍特異EGF受容体活性型変異蛋白が分子標的そのものであることが明らかになった。しかも肺癌組織だけの体細胞変異であるのに、EGFR変異には人種差があり東アジア人肺腺癌の40%にみられる。すなわち変異同定による個別化医療が可能となる。我々は臨床の場でエビデンス形成(J Clin Oncol, 2006)に努力すると共に、背景生物事象の解明を続けている。他方、肺癌患者は肺癌進展による呼吸不全が死因とは限らない。多くの例で脳、骨、副腎、肝を中心とする遠隔転移病態を十分に制御できない。難治固形腫瘍に共通する転移病態はseed & soil理念に見られる多臓器networkの問題であり、seedとなるcancer stem cellの問題である。Network Medicine GCOE projectにおいては、不死化シグナルであるEGFR活性型変異陽性の肺腺癌stem cellを用い、その生着機序としての転移臓器の相互連携を解明することによる、転移巣制御による肺癌治療成績の向上が研究目的である。

**E-mail :** toshinkw@idac.tohoku.ac.jp



## 五十嵐 和彦 生物化学分野教授(サブリーダー、拠点支援・広報室長)

医学博士(東北大学1991年)、1991年シカゴ大学博士研究員、1993年東北大学助手、1995年筑波大学講師、1999年広島大学教授、2005年より現職。

ヒトゲノムは約25,000の遺伝子を有し、 $2^{25,000}$ 通りという膨大な発現空間を作り出すポテンシャルを持っています。このポテンシャルの本質的支配者は、DNA配列を認識し、周辺の遺伝子の発現を調節する転写因子が形成するネットワークです。私たちは、Bachファミリーやがん抑制因子p53といった転写因子群とそのネットワークに着目し、細胞分化、液性免疫応答、ストレス応答といった局面で、遺伝情報発現空間が統合的に制御される分子機構を探求します。具体的には、転写因子などが形成する「複合体ネットワーク」をタンパク質精製・質量分析等のプロテオミクス解析により明らかにし、並行して、複合体ネットワークと下流標的遺伝子が形成する「回路ネットワーク」を遺伝学的手法や発現プロファイリングなどにより解明します。また、転写因子が作用するDNAの環境「クロマチン」に関しても、そのエピジェネティック制御を転写因子や酵素群が形成するダイナミックなネットワークのレベルで理解しようと試みています。得られる知見を、がん化や免疫不全、代謝疾患といった病態解明に展開することを目指します。

**E-mail :** igarak@m.tains.tohoku.ac.jp **URL :** <http://www.biochem.med.tohoku.ac.jp/>



## 相場 節也 皮膚科学分野(皮膚科)教授

医学博士(東北大学1987年)、1988年米国国立癌研究所 research fellow、1991年東北大学医学部皮膚科講師、1998年東北大学医学部皮膚科助教授、2003年より現職。

リンパ球、サイトカインが血液を介して全身を循環していることを想像すれば、私たちの体が免疫系を介してある種のネットワークを形成していることは容易に想像される。一方、化学物質にあふれる現代社会において、私たちの体は、常に様々な化学物質にさらされている。そして、それらの化学物質は、私たちの免疫系に多大な影響を及ぼしている。これまでに、私たちの研究室では、接触皮膚炎のメカニズムを解析するなかで、多くのハプテン(接触皮膚炎の原因となる化学物質)が樹状細胞のレドックスに作用し、樹状細胞を活性化させることを見いだした。また、環境汚染物質の代表ともいえるジーゼルエンジン排気微粒子、ホルマリンが免疫系をTh2型反応に偏倚させるメカニズムを分子レベルで解析し、それらが共通して樹状細胞のIL-12の産生を抑制すること、また、T細胞に直接作用してTh1細胞への分化を抑制することを見いだした。今後は、GCOEのメンバーとして、以上の研究を発展させ、化学物質が免疫ネットワークに作用するメカニズムを幅広く研究し、日々暴露されている化学物質により私たちの体がどのようなインパクトをうけているのかを研究したい。

**E-mail :** aiba@mail.tains.tohoku.ac.jp **URL :** <http://www.derma.med.tohoku.ac.jp/>



## 伊藤 貞嘉 腎・高血圧・内分泌学分野(腎・高血圧・内分泌科)教授

医学博士(東北大学1986年)、1987年 米国ヘンリーフォード病院 Senior Staff、1995年 東北大学講師(第二内科)を経て、1997年より現職。

我々は、生活習慣病における、「食塩や肥満」と「高血圧、腎障害と心血管病」の関連を研究している。これまで、食塩摂取によりレニン分泌や腎血行動態が変化する機序を腎臓ネフロンの微小解剖や微小灌流方法を用いて、はじめて直接証明している。また、腎局所の血行動態をレーザードップラー法などにより詳細に検討し、腎臓局所の血流変化が濾過機能やナトリウム排泄を調節する機序を明らかにしている。また、腎臓、脳、心臓など生命維持に重要な臓器の中でも特に重要な部位には、全身の循環障害が起きた場合に対応できる特殊な微小循環システム(Strain vessel)が存在し、通常の末梢循環とは全く異なった性質を有している。このような循環の特異性を明らかにして、高血圧や肥満・糖尿病、腎不全等でみられる臓器障害の共通基盤を研究している。さらに、一連の基礎研究から得られた成果を臨床に還元するために、糖尿病性腎症や高血圧患者を対象に臨床研究を行い、腎障害の進展抑制における血圧管理や薬物療法の意義を明らかにしている。

**E-mail :** db554@mail.tains.tohoku.ac.jp **URL :** <http://www.int2.med.tohoku.ac.jp/>



## 海野 倫明 消化器外科学分野(肝・胆・膵外科)教授

医学博士(東北大学1993年)、1993年日本学術振興会特別研究員、1996年東北大学助手、2002年東北大学講師、2005年より現職

教室では、肝胆膵の悪性疾患の外科治療を中心に臨床を行っており、膵癌・胆道癌の切除症例数は日本有数の high volume center である。現在においても膵癌・胆道癌の治療成績は、5年生存率10%~30%と極めて不良であり、外科的切除に加えて切除標本から腫瘍の生物学的特徴を解析し、その後の治療に応用することが強く求められている。膵癌・胆道癌は術前・術後に癌化学療法や放射線治療を加えた集学的治療が行われているが、抗癌剤選択法や薬剤耐性・放射線感受性などのメカニズムを解明することが急務である。我々の教室を中心として、分子生物学・病理学・蛋白分析学・薬学・放射線医学などの多分野からなる network を構築し、手術標本を分析するシステムを構築する。遺伝子解析・タンパク質分析・免疫組織化学法・細胞株化などの様々な解析手法を通して、膵癌・胆道癌治療の新たなブレイクスルーを追求する。

**E-mail :** m\_unno@surg1.med.tohoku.ac.jp **URL :** <http://www.surg1.med.tohoku.ac.jp/>



## 小野 栄夫 病理形態学分野教授(教育・人材育成委員会委員長)

医学博士(東北大学1993年)、1994年スローン・ケタリング癌研究所研究員、1997年JST/CREST 博士研究員(岡山大学)、1998年東北大学加齢医学研究所助教授、2001年愛媛大学助教授、2003年より現職。

アレルギー性疾患、膠原病などの免疫異常を背景とする疾患は、環境ストレスと遺伝素因の複合的要因により発症する。この疾患カテゴリーの中には、稀に補体遺伝子やアポトーシス関連遺伝子の突然変異を原因とする疾患も見出されてきたが、多くは「健康人でも持ち得て」、しかも、「患者で持たなくてもよい」遺伝子多型が関連する疾患に過ぎない。現在の免疫学的環境の中で疾患感受性素因として現れた多型遺伝子は、疾患ごとに多様であるとともに、複数の疾患にオーバーラップして関連することも明らかとなってきた。このような疾患群に対しては、遺伝素因の側面から「Diseasome」を演繹することも可能と考えられる。我々は、膠原病の疾患モデルや脱疾患モデル(正常化突然変異マウス)を用いた解析を行い、膠原病発症と即時型アレルギー重症度の逆相関やEBウイルス関連感受性と膠原病発症の逆相関を示してきた。今後は(脱)疾患モデルを用いて、膠原病、アレルギー病態、感染感受性の関連性を解析し、疾患感受性、抵抗性が織り成す免疫関連疾患ネットワークの解明を目指す。

**E-mail :** onomasao@mail.tains.tohoku.ac.jp **URL :** <http://www.med.tohoku.ac.jp/room/132/japanese.html>



## 下川 宏明 循環器病態学分野(循環器病態学分野)教授

医学博士(九州大学1985年)、1985年メイヨークリニック博士研究員、1991年九州大助手、1992年九州大講師、1995年九州大助教授、2005年より現職。

主に以下の3つのテーマで研究を行っている。(1)動脈硬化・冠攣縮の分子機構の解明、(2)血管内皮由来弛緩因子の意義の解明、(3)医工連携による先端医療の開発。(1)については、冠攣縮の動物モデルを開発し、その後の臨床研究とともに、冠攣縮の分子機構の主因がRho-kinaseの活性化であること、また、この分子機構が動脈硬化の成因に深く関与していることを明らかにした。(2)については、内皮由来の活性酸素種である一酸化窒素や過酸化水素が弛緩因子として生体の恒常性維持に重要な働きをしていることを明らかにした。(3)については、医工連携により、衝撃波や超音波を用いた非侵襲性の先端医療開発(血管新生療法、不整脈治療システム等)を行っている。全ての臓器・組織には動脈硬化性の機能障害が生じ、その共通基盤の一つとして内皮機能障害がある。本教育研究拠点では、臓器・組織間のネットワークにおける血管内皮や活性酸素種の生理的役割やその破綻による共通した病態発生機序の解明やそれに基づく新たな治療法の開発を目指す。また、現在開発中の非侵襲性の先端医療技術による、動脈硬化を基盤とした各種臓器疾患の治療法の開発も行う。

**E-mail :** shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp **URL :** <http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>



## 菅村 和夫 免疫学分野教授

医学博士(東北大学1974年)、1976年ウイスコンシン大研究員、1978年熊本大助手、1980年京都大助教授、1986年より現職。

当研究室では免疫系のサイトカイン受容体( $\gamma$ c鎖)ならびにT細胞補助シグナル分子(gp34/OX40リガンド)を世界に先駆けて単離し、免疫系細胞の分化・増殖・活性化ならびに記憶の制御に関わるシグナル伝達ネットワークを分子レベルで解明してきた。このネットワークの異常に起因する免疫疾患を生体レベルで解析するために、上記分子の遺伝子改変マウスを作出し、免疫不全症ならびに炎症性腸疾患等の発症制御機構の解明と治療法の開発を行っている。また、超免疫不全NOGマウス(NOD/SCID/ $\gamma$ c鎖欠損マウス)にヒト造血幹細胞を移植した免疫系ヒト化マウスを作出し、ヒト免疫系ネットワークの解析をマウスで行うことを試みている。さらに、当研究室で単離した小胞輸送関連分子STAMファミリー分子(STAM1とSTAM2)やHrsの遺伝子改変マウスを用いて、細胞内小胞輸送系と生体防御機構との関わりについても研究している。ヒト免疫疾患は難治性で重篤な疾患が多く、従来の分子レベルでの免疫系ネットワークの理解を個体レベルでの理解へと発展させることが求められている。当研究室では、免疫学の基礎研究成果を臨床応用へと橋渡しできるような研究室を念頭に研究活動を展開している。

**E-mail :** sugamura@mail.tains.tohoku.ac.jp **URL :** <http://www.med.tohoku.ac.jp/~immunol/index.html>



## 出澤 真理 細胞組織学分野教授(国際ネットワーク連携委員会委員長)

医学博士(千葉大学1995年)、1995年千葉大助手、2000年横浜市大講師、2003年京大助教授を経て2008年より現職。

成体の各臓器には組織幹細胞(tissue stem cell)が存在するが、これらの細胞は通常quiescentの状態にある。しかし生体がストレス下に置かれたり危機的な状況では何らかのシグナルを受けて細胞分裂を開始し、自己複製と分化が繰り返されて組織再構築がなされる。このように組織幹細胞は細胞レベルあるいは組織レベルにおいて生体の恒常性維持に関わると捉えることができる。本プロジェクトにおいては、生体からのシグナルあるいは他の臓器からのシグナルが「組織幹細胞の維持・増殖・分化」をどのように制御するか、また「組織幹細胞同士のネットワーク」が生体機能の維持に関わるかなどを解析し、新しい視点から幹細胞生物学の研究を展開する。当研究チームでは骨髄の間葉系細胞に内包される多機能性幹細胞の解析を進めており、この細胞を中心とした他の組織幹細胞とのネットワークや生体内での分化転換の可能性を中心に幹細胞生物学と再生医学への貢献を目指したいと考えている。

**E-mail :** mdezawa@m.tains.tohoku.ac.jp **URL :** <http://www.stemcells.med.tohoku.ac.jp/>



## 中山 啓子 発生分化解析分野教授 (NMMaT 構築推進委員会委員長)

医学博士(東京医科歯科大学1991年)、1991年ワシントン大学博士研究員、1997年九州大学 生体防御医学研究所 助教授、2003年より現職。

細胞増殖機構を理解するために、増殖周期タンパク質の調節機構と、DNA複製の分子機構について研究を行っている。細胞周期を調節するタンパク質の多くは、細胞周期のある一定の時期に一定の時間だけ発現することがその生理的機能を発揮するために重要である。そのような発現パターンを可能にしているのは、ユビキチン-プロテアソーム系による積極的なタンパク質分解である。近年にこのシステムの破綻が発がんやがんの進展に強く関わっていることが明らかとなっている。ユビキチン化によるタンパク質分解の特徴は、基質特異性が非常に高いことである。つまり、この特徴を上手く利用することによって、ある特定のタンパク質の存在量を自由にコントロールすることが可能である。このようなユビキチン-プロテアソーム系によるタンパク質分解は、細胞周期制御だけでなく転写調節代謝調節など細胞・個体の生理的な機能維持に重要な役割を果たしている。本教育研究拠点では、タンパク質の調節システムの分子機構を明らかにし、さらにそのようなシステムの破綻による病態の解明、そして特異的なタンパク質の制御による病態の改善の可能性についての研究を進めたい。

**E-mail :** nakayak2@m.tains.tohoku.ac.jp **URL :** <http://www.devgen.med.tohoku.ac.jp/index.html>



## 西田 幸二 眼科・視覚科学分野(眼科)教授

医学博士(大阪大学1997年)、1992年京都府立医科大学助手、1997年米国ソーク研究所研究員、2001年大阪大学医学部講師、2004年大阪大学医学部助教授、2005年より現職。

「生体の恒常性を維持する幹細胞ネットワーク」

各臓器には組織幹細胞が存在するが、これらの細胞は通常 quiescent の状態にある。しかし生体が何らかのストレスを受けるとそれに応答して、細胞分裂を開始し、自己複製と分化によって組織再構築がなされる。さらに、損傷した組織周辺部の幹細胞や血液中に存在する幹細胞が組織修復に寄与することもわかってきた。本プロジェクトにおいては、「幹細胞ネットワーク」というこれまでの幹細胞生物学の領域には無い新しい考え方から研究を展開し、「組織幹細胞共通の維持・増殖・分化の機構」を解析するとともに、「組織幹細胞のネットワーク」が生体機能の維持にどのように関わるかを解明する。さらに、このような基礎研究から得た知見を応用して、難病治療の開発研究を展開する。

**E-mail :** knishida@oph.med.tohoku.ac.jp **URL :** <http://www.oph.med.tohoku.ac.jp/>



## 張替 秀郎 血液・免疫病学分野(血液・免疫科)教授

1994年医学博士(東北大学)、1994年米国ロックフェラー大学研究員、1998年東北大学病院助手、2004年東北大学病院講、2007年より現職

これまで赤血球分化とヘム合成系の制御機構について、臨床医の視点から研究を続けてきた。赤血球におけるヘム合成系についての研究では、赤血球系のヘム合成系の初発酵素である ALAS-E の変異が X-連鎖性鉄芽球性貧血の原因であることを、初めて実験的に証明した。最近、ヘムは単なる赤血球特異的の形質でなく、低酸素における幹細胞の維持や赤血球分化における遺伝子制御にも関与する分子であると考えられつつあり、現在、ヘムの造血における多様な機能について解析を進めている。また、再生不良性貧血の発症に造血幹細胞特異的転写因子 GATA-2 が関与していることを初めて報告し、さらに GATA-2 が造血幹細胞の維持だけでなく、造血細胞に生物学的適所(ニッチ)を提供する間葉系幹細胞の分化制御にもかかわっている分子であることを見出した。現在、GATA-2 を中心とした間葉系幹細胞の分化制御機構を明らかにすると共に、造血幹細胞、白血病幹細胞と間葉系細胞との細胞間ネットワークを明らかにすることにより、造血不全症、白血病に対する新たな分子標的療法、細胞療法の確立を目指している。

**E-mail :** harigae@mail.tains.tohoku.ac.jp **URL :** <http://www.rh.med.tohoku.ac.jp>



## 宮田 敏男 分子病態解析分野教授

医学博士(1990年 名古屋大学)、1991年 大阪大学微生物病研究所難治疾患バイオ分析部門免疫不全疾患研究分野 助手、1994年 名古屋大学医学部附属病院分院内科 講師、2003年 東海大学総合医学研究所 教授、2005年 東海大学医学部腎・代謝内科 教授、東海大学総合医学研究所所長、2007年より現職。

当研究室では、見出した遺伝子・蛋白から予測される「治療コンセプト」を提唱するだけでなく、それを検討するためのツール(新規化合物など)を自ら取得し、さらにこれらを用いて動物モデルでコンセプトを証明することが重要と考えている。新規ヒット化合物取得のため、医科学(生物学)のみならず異分野(構造生物学・薬学・化学・コンピューター工学)の先端技術を取り入れた融合研究(異分野ネットワーク)を展開する。具体的には、標的分子として megsin (腎臓病)、PAI-1(抗血栓、代謝、再生)、prolylhydroxylase (虚血)、Glyoxalase1 (遺伝性統合失調症)、Keap1(酸化ストレス)を対象とし、異分野先端技術としてタンパク質立体構造に基づく制御化合物探索、類縁新規化合物の有機合成、NMR と X 線結晶構造解析による候補化合物-タンパク質複合体の立体構造解析、ヒト iPS 細胞を用いた化合物スクリーニング、siRNA を利用した化合物の毒性・薬物動態の解析、などを検討している。本 G-COE (Network Medicine) で展開される先駆的な研究成果を、社会的に重要な疾患群の治療(特に創薬)に還元するための学際領域ネットワークを構築したい。

**E-mail :** t-miyata@mail.tains.tohoku.ac.jp **URL :** <http://www.med.tohoku.ac.jp/room/213/japanese.html>



## 八重樫 伸生 婦人科学分野(婦人科)教授

医学博士(東北大学1993年)、1990年 フレッドハッチンソン癌研究所ポスドク、1992年 東北大学助手、1996年 東北大学講師、2000年より現職。

婦人科腫瘍の発生・進展・治療・予防に関連する様々な問題を、疾患・病態・器官・組織・分子のネットワークという視点からとらえ臨床に応用することが研究室の大きな目標である。悪性・良性を問わずあらゆる婦人科の腫瘍・腫瘍性病変を広く扱い各研究テーマを深めるために、以下のようなテーマで学内の多くの分野と共同研究をしている。子宮頸癌の発生・進展における酸化・親電子性物質ストレス応答機構に関する研究(医化学分野:山本教授)。エストロゲン依存性腫瘍である子宮体癌や卵巣がん、子宮内膜症、乳癌の発生・進展に関する分子病理学的研究(病理診断学分野:笹野教授)。子宮癌や乳癌のホルモン依存性腫瘍の発生・進展の分子機構の解明とマイクロアレイや蛍光発光タンパクを用いた癌の新規分子検査・診断法の研究開発(分子検査学分野:林教授)。哺乳類の発生、分化、癌化過程におけるエピジェネティクス機構の分子機構の解明と組織幹細胞を用いた再生医療への応用(未来医工学治療開発センター:有馬准教授)。婦人科腫瘍における血管新生の分子機構とその制御に関する研究(腫瘍循環研究分野:佐藤教授)。Hrs 遺伝子の機能解析、特に上皮間葉移行(EMT)の分子機構の解明(免疫学分野:菅村教授)。

**E-mail :** yaegashi@mail.tains.tohoku.ac.jp **URL :** <http://www.ob-gy.med.tohoku.ac.jp/index.html>

## 加齢医学研究所



## 佐竹 正延 免疫遺伝子制御研究分野教授

医学博士(東北大学1979年)、1984年京都大学ウイルス研究所助手、1988年京都大学ウイルス研究所助教授、1993年より現職。

MDS、白血病、リンパ腫、免疫疾患の Network Medicine  
リガンド刺激を受けた細胞増殖因子受容体や抗原受容体は、一たん細胞膜からエンドサイトーシスされる。小胞を介した受容体の取り込みが、細胞質内のシグナル伝達系を経て、核内の転写因子による遺伝子発現制御へと連なるネットワーク解明に取り組んでいる。用いる分子プローブは、トランスフェリンやT細胞抗原受容体、ArfGTPaseを調節するGAP、Runx転写因子などであり、それらが作用する場として骨髄球やTリンパ球を研究対象としている。遺伝子ターゲティングやトランスジェニック・マウスを多数、作出しその多くが細胞増殖・分化・アポトーシスに何らかの異常を示し、最終的にはがん化や免疫異常といった表現型を呈する。本GCOEにては細胞内分子ネットワークの異常がどの様にして、MDS(骨髄異型性症候群)・白血病・リンパ腫・免疫疾患といった多彩な病像につながるのか、ヒト疾患との関連も含め理解することを目標とする。

**E-mail :** satake@idac.tohoku.ac.jp

**URL :** [http://www.idac.tohoku.ac.jp/ja/organization/molecular\\_immunology/index.html](http://www.idac.tohoku.ac.jp/ja/organization/molecular_immunology/index.html)



## 佐藤 靖史 腫瘍循環研究分野教授

医学博士(九州大学1987年)、1987年ニューヨーク大学博士研究員、1989年大分医科大学助手、1994年より現職。

我々の研究室は、血管内皮細胞のバイオロジーに関する基盤的研究と、その知見を基にしたトランスレーショナル研究の推進を目的としている。我々は、血管新生の中心的な促進因子VEGFの刺激に反応して血管内皮細胞で誘導される遺伝子群の中から、血管内皮細胞自らに作用して血管新生を制御する新規分子Vasohibin-1と、そのホモログのVasohibin-2を単離・同定している。これまでの研究から、Vasohibin-1は、血管新生を終息させる機能を担っているばかりか、種々のストレスに対する血管内皮細胞の抵抗性を増し、血管内皮細胞の生存を促進して血管老化を防御すること、これに対してVasohibin-2は、炎症細胞や癌細胞に発現し、Vasohibin-1に対して一部拮抗的に作用することを明らかにしている。本邦の死因の約60%は、癌と心・脳の血管病が占めている。本研究では、このVasohibinファミリー分子のユニークな機能に関して、特異的受容体やシグナル伝達などの分子メカニズムを明らかにすると共に、癌などの病的な血管新生と、動脈硬化・糖尿病血管障害の双方を制御する、新たなストラテジーの確立を目指す。

**E-mail :** y-sato@idac.tohoku.ac.jp **URL :** <http://www.idac.tohoku.ac.jp/dep/vascbio/>



## 高井 俊行 遺伝子導入研究分野教授

医学博士(京都大学1986年)、1986年国立循環器病センター研究員、1988年岡山大学助手、1990年同助教授、1992年スローンケタリング研究所客員研究員、1997年より現職。

私たちは免疫系を正と負の両方向に制御する免疫グロブリン(Ig)様受容体群のなかでも、とりわけ抗体受容体であるFcR、およびMHCクラスI受容体であるペア型Ig様受容体PIRが個体の免疫恒常性の維持に大きく貢献していることを発見し、さらにこれら受容体シグナルが破綻するとアレルギーや自己免疫疾患に対する感受性、がん免疫が大きく影響を受けることを解明してきた。本グローバルCOEでは、これら受容体シグナルの基盤的研究、および受容体シグナルの機能変調に起因するアレルギー、自己免疫疾患の発症原因を解明し、治療戦略の開発につなげる。さらに本グローバルCOEの基軸となる疾患横断・異分野融合型教育研究を推進するために、ひとつは小胞体ストレス等に起因する代謝疾患とのリンク、およびがん免疫機構の賦活化とのリンクを描出し、これらのリンクの制御を基盤とする革新的な診断・治療・予防戦略の開発を行う。また他方、中枢神経系や骨代謝系において発現している免疫制御系受容体に着目し、これらが各組織においてどのような機能を担うのかについての基盤的ならびに応用研究を進め、ネットワーク・メディシンの発展に貢献する。

**E-mail :** [tostakai@idac.tohoku.ac.jp](mailto:tostakai@idac.tohoku.ac.jp) **URL :** <http://www.idac.tohoku.ac.jp/dep/expimu/>

## 薬学研究科



## 寺崎 哲也 薬物送達学分野教授

薬学博士(東京大学、1982年)、1982年金沢大学助手、1985年金沢大学講師・文部省在外研究員・UCLA Visiting Assistant Fellow、1992年東京大学助教授、1996年より現職。

安全で有効な薬物治療法の開発において、薬剤感受性関連蛋白質ネットワークを解明することは重要な課題である。この課題解決のために、私達は、複数種類の機能性蛋白質の絶対発現量を高感度定量する方法を開発した。この方法は定量対象蛋白質の酵素分解産物を質量分析装置で定量するものである。私達は、多くの分解産物の中から定量に適したペプチドをin silicoで選択する方法を、世界で初めて確立した。さらに、従来は質量分析法で解析できなかった細胞膜蛋白質も、この手法で絶対定量できるようになった。本研究では、薬剤感受性の異なる細胞間で、細胞膜輸送担体、酵素、受容体、チャネルなどの機能性蛋白質の絶対発現量の定量値に基づいたネットワークを解析し、薬剤感受性の原因蛋白質を同定することを目的とする。特に、専門領域の異なる臨床家との共同研究を推進し、標的細胞における薬物輸送担体蛋白質の絶対発現量の解析結果に基づいた効率的な薬物送達法と薬剤耐性機構を回避した効率的な薬物治療法の開発を目指す。

**E-mail :** [terasaki@mail.pharm.tohoku.ac.jp](mailto:terasaki@mail.pharm.tohoku.ac.jp) **URL :** <http://www.pharm.tohoku.ac.jp/%7Esoutatsu/dds/index.htm>

## 生命科学研究所



## 水野 健作 情報伝達分子解析分野教授

理学博士(大阪大学1983年)、1979年宮崎医科大学助手、1989年カリフォルニア大学サンディエゴ校研究員、1990年九州大学理学部助教授、1999年より現職。

細胞内シグナル伝達ネットワークの分子機構の解析を進めている。特にアクチン骨格や微小管のダイナミクスを制御する新たなシグナル伝達機構の解明により、細胞の癌化や癌細胞の浸潤・転移に関わるシグナルネットワークの解明とその遮断薬の開発を目指している。これまでにアクチン骨格再編成の中心因子であるコフィリンの活性制御蛋白質であるLIMキナーゼを同定し、LIMキナーゼ-コフィリン経路を中心に、細胞の仮足形成、遊走、神経突起伸長、血管新生に関わる新たなシグナルネットワークを明らかにした。現在は、細胞骨格を時空間的に制御し、細胞の極性形成、遊走、分裂を制御する分子ネットワークの統御機構を解明することを主な研究課題として、分子細胞生物学的手法とライブイメージング技術を用いた研究を進めている。癌細胞の運動能、浸潤仮足の形成、間葉系運動からアメーバ様運動への変換、Wntシグナル経路など細胞の癌化、悪性化の分子機序の解明を目指している。また、細胞分裂期における紡錘体の位置決定、染色体の分配、細胞質分裂などにもアクチン骨格と微小管の制御が深く関わっており、これらを制御するシグナルネットワークの探索も進めている。

**E-mail :** [kmizuno@biology.tohoku.ac.jp](mailto:kmizuno@biology.tohoku.ac.jp) **URL :** [http://www.biology.tohoku.ac.jp/lab-www/mizuno\\_lab/](http://www.biology.tohoku.ac.jp/lab-www/mizuno_lab/)



### YOSHIAKI ITO

Principal Investigator (Professor), Institute of Molecular and Cell Biology & Director, Oncology Research Institute, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore

1968 MD PhD, Tohoku University Graduate School of Medical Sciences

1969 Research Associate, Department of Microbiology and Immunology Duke University Medical Center, North Carolina, USA

1975 Scientific Staff, Department of Cell Regulation Imperial Cancer Research Fund Laboratories, London, England

1984 Professor, Laboratory of Cell Regulation, Department of Viral Oncology Institute for Virus Research, Kyoto University, Kyoto, Japan

(1995 – 2001 Director, Institute for Virus Research, Kyoto University, Kyoto, Japan)

2002– Present

I am Director of Oncology Research Institute, National University of Singapore. I will be Deputy Director of Cancer Research Center of Excellence that is to be set up in National University of Singapore on 15 October, 2008 with total budget of S \$172 million for 7 years. Together with Director, I will be responsible for recruiting members of CRCE, developing programs, establishing working relationship with School of Medicine and Hospitals, as well as for research collaboration with other universities and research institutes in Singapore and abroad. My personal research interest is molecular mechanisms of carcinogenesis with particular emphasis on RUNX genes. We found RUNX1 is guardian of hematopoietic stem cells. RUNX3 is involved in many cancers as a tumor suppressor and recently we found that RUNX3 is attenuator of Wnt signaling. I plan to establish collaborations with researchers in GCOE members, many of whom I know quite well. In addition, I will be a liaison person to link GCOE members to various branches within Singapore, especially, to Singapore Institute of Clinical Science, headed by Prof Judith Swain, who is specialized in metabolic diseases.

**E-mail :** [yito@imcb.a-star.edu.sg](mailto:yito@imcb.a-star.edu.sg) **URL :** <http://www.imcb.a-star.edu.sg/php/runx.php> (IMCB)  
<http://www.ori.nus.edu.sg/> (ORI, NUS)

## 癌研究会研究所



### 野田 哲生 研究所所長

医学博士(東北大学1984年)、1984年米国国立癌研究所博士研究員、1985年京大ウイルス研助手、1988年マサチューセッツ工科大学ホワイトヘッド研究所客員研究員、1990年癌研究会癌研究所部長、1997年東北大学教授、2006年より現職。

がんの発生と進展は多段階のプロセスであり、その各ステップにがん関連遺伝子の変異やエピゲノムレベルでの発現異常が関与すると考えられていますが、そこで、がん細胞に引き起こされる異常は、「各種シグナル伝達系の異常な活性化」ということに集約されます。我々の研究室では、ジーンターゲット法を用いて、体細胞レベルでのがん抑制遺伝子の不活化が、マウス個体内で実際にがんを引き起こすことを、世界で始めて明らかにすることに成功して以来、一貫して、マウス発がんモデルを用いた発がんの分子機構の解明と、新たな治療の分子標的探索を行って来ました。こうした研究から明らかになってきたのは、個体内でのがんの発生・進展の過程には、がん細胞と間質細胞間のシグナル交換や、がんの原発巣と転移臓器との間の骨髄由来細胞を介したクロストークなど、多彩な細胞とシグナルによって形成されるネットワークが関与しており、このネットワークこそが「がん」という疾患の分子基盤を形成しているという事実です。そのため、今後も、個体の発がんモデルを用いる優位性を生かしながら、この「ネットワーク制御を介したがんの抑制」を目指し、研究を展開します。

**E-mail :** [tnoda@jfccr.or.jp](mailto:tnoda@jfccr.or.jp) **URL :** <http://www.jfccr.or.jp/laboratory/tci/index.php>



私たちが提唱する医学体系”Network Medicine (NM)”は、代謝・免疫・がんというわが国の医療が直面する三つの大きな課題に対して、それらを個別のものとして扱うのではなく、お互いの関連性を意識し、包括的に理解し解決することを目指した新しい体系です。NM が三つの核(課題)の環の中心で、大きく立ち上がることを期待してこのロゴをデザインしました。 (中山 啓子)

**東北大学Global COE  
「Network Medicine 創生拠点」支援室**

〒980-8575 仙台市青葉区星陵町2-1  
電話：022-717-8164 FAX：022-717-8219 e-mail：nm-gcoe@m.tains.tohoku.ac.jp  
URL：http://www.nm-gcoe.med.tohoku.ac.jp/